

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1940

---

THÈSE

383  
N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

BERNSZTEIN-PERELMUTER Mariam

Née le 27 Mai 1913, à Rowne (Pologne)

---

**Contribution à l'Étude  
de la Folliculinothérapie  
dans les Aménorrhées de Castration**

---

*Président : M. TANON, Professeur*

---

STUDIO STENO-DACTYL

5, Rue du Pont-de-Lodi

PARIS (VI<sup>e</sup>)

1940



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1940

---

THÈSE

N°

---

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

BERNSZTEIN-PERELMUTER Mariam

Née le 27 Mai 1913, à Rowne (Pologne)

---

**Contribution à l'Étude  
de la Folliculinothérapie  
dans les Aménorrhées de Castration**

---

*Président : M. TANON, Professeur*

---

STUDIO STENO-DACTYL

5, Rue du Pont-de-Lodi

PARIS (VI<sup>e</sup>)

1940

## I. — PROFESSEURS

|                                                                     |                              |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                     | MM.                          |
| Anatomie .....                                                      | ROUVIERE.                    |
| Physiologie .....                                                   | Léon BINET.                  |
| Physique médicale .....                                             | STROHL.                      |
| Chimie médicale .....                                               | POLONOVSKI.                  |
| Bactériologie .....                                                 | Robert DEBRE.                |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....                  | BRUMPT.                      |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                         | BAUDOUIN.                    |
| Pathologie médicale .....                                           | PASTEUR -VAL-<br>LERY-RADOT. |
| Pathologie chirurgicale .....                                       | MONDOR.                      |
| Anatomie pathologique .....                                         | LEROUX.                      |
| Histologie .....                                                    | CHAMPY.                      |
| Pharmacologie et matière médicale .....                             | TIFFENEAU.                   |
| Thérapeutique .....                                                 | AUBERTIN.                    |
| Hygiène et médecine préventive .....                                | TANON.                       |
| Médecine légale .....                                               | BALTHAZARD.                  |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                    | LEVY-VALENSI.                |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                          | Henri BENARD.                |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                      | CHIRAY.                      |
|                                                                     | ABRAMI.                      |
| Clinique médicale .....                                             | FIESSINGER.                  |
|                                                                     | LOEPER.                      |
|                                                                     | RATHERY.                     |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....                    | LEREBoullet.                 |
| Clinique des maladies des enfants .....                             | NOBECOURT.                   |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..... | LAIGNEL - LA-<br>VASTINE.    |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....               | GOUGEROT.                    |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                      | GUILLAIN.                    |
| Clinique des maladies infectieuses .....                            | LEMIERRE.                    |
|                                                                     | CUNEO.                       |
| Clinique chirurgicale .....                                         | GOSSET.                      |
|                                                                     | GREGOIRE.                    |
|                                                                     | LENORMANT.                   |
| Clinique ophtalmologique .....                                      | VELTER.                      |
| Clinique urologique .....                                           | CHEVASSU.                    |
|                                                                     | COUVELAIRE.                  |
| Clinique d'accouchements .....                                      | JEANNIN.                     |
|                                                                     | LÉVY-SOLAL.                  |
| Clinique gynécologique .....                                        | MOCQUOT.                     |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....                 | OMBREDANNE.                  |
| Clinique thérapeutique médicale .....                               | HARVIER.                     |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                             | LEMAITRE.                    |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                           | Pierre DUVAL.                |
| Clinique propédeutique .....                                        | M. VILLARET.                 |
| Clinique de la Tuberculose .....                                    | TROISIER.                    |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....                | MATHIEU.                     |
| Clinique de cardiologie .....                                       | LAUBRY.                      |
| Clinique de neuro-chirurgie .....                                   | Clovis VINCENT.              |
| Assistance Médico-sociale .....                                     | N...                         |
|                                                                     | HAZARD.                      |
| Professeurs sans chaire .....                                       | MULON.                       |
|                                                                     | OLIVIER.                     |
|                                                                     | SANNIE.                      |
|                                                                     | VERNE.                       |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BARIÉTY ..... Pathologie médicale.  
 BERNARD (Et.). Pathologie médicale.  
 BESANÇON (J.). Hydrologie.  
 BONNET ..... Bactériologie.  
 BOULANGER .. Chimie.  
 BOULIN ..... Pathologie médicale.  
 BROUET ..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD .... Histologie.  
 CACHERA ..... Pathologie médicale.  
 CORDIER ..... Anatomie.  
 COSTE ..... Pathologie médicale.  
 COUVEL A I R E  
 (Roger) ..... Urologie.  
 DELARUE \* .... Anatomie pathologique.  
 DELAY ..... Pathologie médicale.  
 DEGREZ (H.) .. Physique.  
 DESOILLE .... Médecine légale.  
 DIGONNET .... Obstétrique.  
 DOGNON ..... Physique.  
 FEVRE ..... Pathologie chirurgicale.  
 FUNCK - BREN-  
 TANO ..... Pathologie chirurgicale.  
 GALLIARD .... Parasitologie.  
 GARCIN ..... Pathologie médicale.  
 Mlle GAUTHIER-  
 VILLARS .... Anatomie pathologique.  
 GAYET ..... Physiologie.

MM.

DE GENNES .. Pathologie médicale.  
 GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.  
 HALPHEN ..... Oto-rhino-laryngologie.  
 JOANNON ..... Hygiène.  
 LACOMME .... Obstétrique.  
 LANTUEJOUL . Obstétrique.  
 LAVIER ..... Parasitologie.  
 LELONG ..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LENEGRE ..... Pathologie médicale.  
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.  
 MARCHAL ..... Pathologie médicale.  
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET ... Pathologie médicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 PATEL ..... Pathologie chirurgicale.  
 PETIT -DUTAIL-  
 LIS ..... Pathologie chirurgicale.  
 RENARD ..... Ophthalmologie.  
 RICHET ..... Physiologie.  
 SÉNÈQUE ..... Pathologie chirurgicale.  
 SICARD ..... Pathologie chirurgicale.  
 SOULIE ..... Pathologie médicale.  
 SUREAU ..... Obstétrique.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 WILMOTH .... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLE Y-  
 BERT ..... Physiologie.  
 GUENIOT ..... Obstétrique.  
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.  
 LE LORIER ... Obstétrique.  
 NEVEU - LE-  
 MAIRE ..... Parasitologie.  
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

#### IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

| MM.            |                      | MM.             |                          |
|----------------|----------------------|-----------------|--------------------------|
| ALAJOUANINE..  | } Clinique médicale. | BASSET .....    | } Clinique chirurgicale. |
| BRULÉ .....    |                      | BROcq .....     |                          |
| CATHALA .....  |                      | CADENAT .....   |                          |
| CHABROL .....  |                      | GATELLIER ..... |                          |
| CHEVALLIER ..  |                      | de GAUDART      |                          |
| DONZELOT ..... |                      | d'ALLAINES      |                          |
| DUVOIR .....   |                      | LEVEUF .....    |                          |
| GASTINEL ..... |                      | MOULONGUET..    |                          |
| HUGUENIN ..... |                      | MOURE .....     |                          |
| LAROCHE (G.) . |                      | QUENU .....     |                          |
| LIAN .....     |                      |                 |                          |
| MOREAU .....   |                      |                 |                          |
| PIEDELIEVRE .  |                      |                 |                          |
| SÉZARY .....   |                      |                 |                          |

| MM.           |                          |
|---------------|--------------------------|
| ECALLE .....  | } Clinique obstétricale. |
| METZGER ..... |                          |
| PORTES .....  |                          |
| VIGNES .....  |                          |

#### V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                         |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé ..... | Education physique.  |
| LEDoux-LEBARD .....         | Radiologie clinique. |
| RUPPE .....                 | Stomatologie.        |
| WEIL-HALLE .....            | Puériculture.        |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend donner aucune approbation ni improbation.*

A MON PERE

*Bien faible témoignage de  
ma reconnaissance pour  
tout ce qu'il a fait pour  
moi.*

A MA MERE CHERIE

*Toute ma tendresse et ma  
profonde affection.*

A MON MARI

*Mon meilleur ami, dont  
l'affection m'a soutenue  
et encouragée au cours de  
mes années d'étude.*

A MA SOEUR BIEN-AIMEE

A MON FRERE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et Médecine préventive  
Professeur de Clinique coloniale  
Conseiller technique du ministère de la Santé publique  
Inspecteur général des Services techniques d'Hygiène  
Membre de l'Académie de Médecine  
Officier de la Légion d'Honneur

*En le remerciant de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.*

A MES MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

## INTRODUCTION

Les troubles généraux plus encore que les troubles de la sphère sexuelle, provoqués chez la femme par la castration chirurgicale ou roentgenienne ont depuis longtemps fait l'objet des tentatives thérapeutiques, l'opothérapie ovarienne en étant la base. Or, cette opothérapie se révélait impuissante pour compenser la perte physiologique de l'ovaire.

L'apparition dans l'arsenal thérapeutique de la folliculine a entraîné une vaste expérimentation destinée à rechercher si l'administration de la folliculine pouvait compenser l'atrophie du tractus génital qui suit l'ovariectomie.

On s'est rendu compte des résultats favorables obtenus chez l'animal et de l'expérimentation est sortie l'application en clinique humaine.

La folliculine administrée à dose convenable se révélait susceptible d'une part de freiner et de faire regresser les altérations somatiques, d'autre part de compenser l'atrophie génitale, enfin en inhibant la sécrétion hypophysaire de lutter contre les troubles de la série hypophysaire qui, par interaction hormonale sont une des séquelles de la castration.

Nous nous proposons dans la brève étude qui va suivre, après avoir montré le rang tenu par la folliculine dans la sécrétion

interne de l'ovaire et rappelé quels sont les troubles hormonaux et généraux entraînés par la castration, de montrer quelle est l'opportunité du traitement folliculinique dans les aménorrhées de castration.

Nous tenterons également de dégager des données expérimentales et cliniques acquises, quelques règles concernant l'application pratique de cette thérapeutique, nous défendant de les vouloir donner trop strictes, car en matière hormonale plus qu'en toute autre matière, la sensibilité individuelle joue un rôle de premier plan.

Ceci explique les différences considérables entre les doses prescrites par divers auteurs et implique une surveillance stricte de la conduite du traitement, cette conduite étant basée sur l'épreuve d'accumulation ou d'élimination de la folliculine exogène dans l'organisme réceptif ou non.

---

## **La Folliculine — principe actif de la sécrétion interne de l'ovaire**

L'ovaire régit par sa sécrétion interne la menstruation et assure le maintien et le développement des caractères sexuels secondaires.

### ***Le rôle de la folliculine dans la menstruation***

D'après les travaux les plus récents c'est la folliculine qui joue le rôle primordial dans le déclenchement du phénomène menstruel. La présence de la folliculine en dose suffisante est indispensable pour provoquer la menstruation. En se basant sur les expériences de Barthelemez, Schikelé, Henry Merrill et Koelliker, on arrive à la conclusion que la menstruation peut se produire :

En présence de corps jaune en dégénérescence;

En présence de corps jaune actif;

En l'absence complète de corps jaune.

Il apparaît donc que la menstruation peut se produire sans corps jaune, et qu'il n'y a pas de relation de cause à effet entre ces deux phénomènes. Mais Courrier, Max Aron, Schikelé, ont remarqué qu'il y a constamment une poussée folliculaire dans l'époque qui précède immédiatement les règles. Il est évident que cette formation folliculaire s'accompagne

d'une sécrétion accrue de folliculine. On peut donc conclure que c'est la folliculine et pas le corps jaune qui est responsable de la menstruation, étant donné le parallélisme constant entre les modifications subies par la muqueuse utérine préparée et sensibilisée par la lutéine d'une part et le processus de croissance, maturation et transformation folliculaire d'autre part. La folliculine provoque d'abord l'hyperplasie de l'endomètre, c'est elle également qui provoque sa dégénérescence.

D'après Courrier et Schikélé la menstruation est une conséquence de l'hyperfolliculinémie. Mais d'après les auteurs américains, c'est l'abaissement brusque du taux élevé de la folliculine sanguine qui déclenche l'écoulement sanguin périodique.

Toute se passe comme si un certain degré du développement de la muqueuse utérine étant atteint sous l'influence de la folliculine et cet état ne pouvait se maintenir que si l'action de l'hormone persiste, si elle cesse la dégénérescence se produit.

Il existe un cycle de la folliculinémie. D'après Siebke la folliculine devient décelable dans le sang le 12<sup>e</sup> jour du cycle (25 unités) le maximum étant atteint le 26<sup>e</sup> jour (100-200 u. s.). Ce taux reste encore élevé 24 heures avant les règles, mais 45 minutes après leur apparition il s'abaisse notablement.

Le maximum de concentration de la folliculine sanguine correspond donc au maximum du développement de la muqueuse utérine. La désagrégation de la muqueuse utérine correspond à l'abaissement du taux de l'hormone. Pour Simonnet cette chute est due à la diminution de la sécrétion folliculaire et à l'augmentation de l'élimination avant et même pendant les règles, la folliculinurie étant très augmentée dans cette période.

***La folliculine "hormone de la femme" (Courrier)  
dans le développement et le maintien des caractères  
sexuels secondaires***

L'ovaire près de l'hypophyse et de la thyroïde est une glande morphogénétique par excellence. D'après Souques dans l'infantilisme vrai quel que soit son point de départ, même hypophysaire ou thyroïdien, la glande génitale est toujours touchée. Cette atteinte de la glande est caractérisée par l'absence ou l'insuffisance de la sécrétion folliculinique.

La suppression de tous les follicules par les Rayons X, le Radium ou les substances chimiques chez l'animal impubère provoque l'infantilisme, chez un animal au seuil de la puberté un arrêt de développement et chez l'animal adulte une régression (Sainton, Simonnet, Brouha).

D'après Simonnet, c'est la folliculine qui donne à la femme la richesse en tissu conjonctif sous-cutané, c'est elle qui provoque la poussée de la glande mammaire, la poussée des poils aux régions axillaires et pubienne. En cas d'insuffisance folliculinique totale les femmes sont élancées, minces avec un système pileux absent et des mamelons minuscules, les glandes mammaires ne se développent pas (Apert).

La folliculine joue donc un rôle de premier ordre dans la détermination des caractères sexuels secondaires.

La folliculine semble être sécrétée par la thèque interne du follicule de de Graaf. Malgré les hypothèses qui tendent à démontrer qu'il y a des différentes origines de la folliculine dans l'organisme, tous les auteurs sont d'accord pour dire que c'est l'ovaire qui joue le rôle principal dans la mise en évidence de la folliculine, sinon dans sa sécrétion. Or la castration entraîne nécessairement l'aménorrhée et des troubles.

### *Troubles de la ménopause artificielle*

Parmi les aménorrhées secondaires, l'aménorrhée de castration est le cas le plus simple, il représente en clinique l'équivalent de l'expérimentation. La castration chirurgicale, ainsi que la castration par roentgénéthérapie entraîne plusieurs troubles. Leur apparition, l'intensité, la variété de ces troubles consécutifs à l'établissement brusque de la ménopause sont en rapport avec la folliculinémie, avec l'âge, les types de race, les types morphologiques, l'hérédité des individus, leur état d'adipose ou de maigreur, le fonctionnement antérieur de leur appareil génital, digestif, pulmonaire, cardiaque, endocrinien, sympathique et cérébral.

Ces troubles sont les uns d'ordre trophique général ou local, les autres d'ordre fonctionnel.

Certains sont définitifs : modifications morphologiques, disparition des caractères sexuels secondaires conduisant la femme à la vieillesse sexuelle. Les autres sont temporaires. Elles représentent les conséquences de l'adaptation de l'organisme à un nouvel équilibre endocrinien. Elles sont la cause de « l'âge critique » et disparaissent quand l'aménorrhée devient définitive.

Les troubles n'ont pas de caractère fixe. Plus tard la femme est castrée plus les symptômes se rapprochent de ceux de la ménopause spontanée.

Dans la ménopause provoquée, les femmes bien réglées auparavant ont subi l'imprégnation d'hormone ovarienne qui paraissent continuer à agir sur le système endocrinien durant des mois et des années. Il est très fréquent qu'une castrée jeune reste jeune d'aspect malgré un certain empâtement des formes. A l'âge de la ménopause naturelle ces femmes castrées

jeunes peuvent présenter des troubles qui constituent une sorte de rechute correspondant à l'involution normale. En général, les troubles s'accroissent dans la période présumée des règles.

Il y en a qui voient leurs troubles revenir mensuellement à date fixe, comme les règles en « déflagration successive » suivant l'expression de Rémond et Voivenol.

Les troubles d'ordre général touchent :

le système nerveux : hyperémotivité,  
angoisse, insomnie,  
instabilité neuromotrice.

psychoses diverses dont la plus fréquente : mélancolie,  
dépression nerveuse,  
obsessions, phobies,  
céphalée, vertiges,  
fourmillements,  
prurit vulvaire.

système circulatoire : hypertension,  
douleurs précordiales, angineuses,  
bouffées de chaleur,  
crises de sueur.

système articulaire : rhumatisme ovarien.

système cellulograisieux : adipose,  
maigreur,  
cellulite diffuse.

Parfois des caractères masculins apparaissent :  
allure masculine,  
poils sur la lèvre,  
changement de la voix.

Celles-ci semblent être en rapport avec un hypersurrénalisme « de compensation ».

Quelle que soit la forme ou l'intensité de ces troubles, on les rencontre très souvent et ils constituent le syndrome anovarique de MM. A. Marrie et Fourcade.

Les troubles trophiques locaux sont les plus graves. Leur apparition est quasi constante. Si la suggestion joue un grand rôle dans l'apparition des troubles subjectifs et les femmes attribuent à la castration tous leurs malheurs, les troubles trophiques locaux démontrent objectivement le degré de l'influence de la castration sur l'organisme.

Or la castration provoque la sécheresse vulvaire et vaginale suivie d'une atrophie. Le tractus génital s'atrophie, les seins s'atrophient à leur tour. Le kraurosis apparaît parfois avec l'atrophie scléreuse progressive des téguments cutanéomuqueux de la vulve amenant peu à peu la sténose de l'orifice vaginal, la disparition des petites lèvres du capuchon et du frein du clitoris et l'effacement des grandes lèvres.

Quelle est l'origine de ces troubles? L'appareil endocrinien constitue un système dont les diverses parties sont étroitement dépendantes les unes des autres. L'ovariectomie dont les effets équivalent à la suppression de la sécrétion folliculaire enlève l'ovaire du « concert » endocrinien. L'organisme a donc besoin d'un certain temps pour s'adapter et créer un équilibre nouveau. Il n'y a pas toujours de rapport direct entre le trouble hormonal et le syndrome. L'endocrinologie attribue une grande importance aux synergies glandulaires. Un même trouble glandulaire peut, suivant l'état antérieur du sujet, le retentissement synergique sur telle ou telle glande, entraîner des manifestations très diverses, voire opposées. Ainsi l'ovariectomie peut entraîner les symptômes de l'hyperthyroïdisme,

c'est ce qui est le plus fréquent, mais souvent aussi l'hypothyroïdie.

L'hypophyse s'hypertrophie le plus fréquemment, sa sécrétion reste inutilisée, la quantité de prolactin augmente dans les urines des femmes castrées et c'est à ce fait que Simonnet attribue la majeure partie des troubles de la castration.

L'ovariectomie crée un état de sensibilité à l'adrénaline, ce qui fait penser, d'après cet auteur, à une hypersensibilité du système nerveux sympathique.

En conclusion : l'apparition des troubles de la castration est due à la dysharmonie endocrinienne entraînant le dérèglement vagosympathique.

---

## Opportunité du traitement par la folliculine dans les aménorrhées de castration

L'expérimentation sur la guenon a démontré que la folliculine provoque :

1° Une congestion du tégument sexuel semblable à celui d'œstrus;

2° Le développement du col et une reprise d'activité des glandes à sécrétion;

3° L'enrichissement de l'endomètre en glycogène comme chez l'animal normal, son développement excessif;

La cessation des injections provoque une hémorragie peu abondante durant 1 à 3 jours. Werner et Collier rapportent des observations des femmes ovariectomisées *avec conservation d'utérus* :

On institue un traitement qui comporte par période de 28 jours 200, puis 300 et 400 H. R. de Folliculine par voie sous-cutanée et ils ont constaté :

1° Aux seins : développement, sensation de réplétion, érection de mamelons 4 à 10 jours après le commencement du traitement;

2° Utérus, le col devient plus coloré, plus vascularisé, à la fin de la semaine, il devient perméable. Du 4° au 14° jour une sécrétion muqueuse apparaît.

Dans tous les cas de conservation d'utérus une hémorragie apparaît avec le cortège habituel des symptômes menstruels : fatigue, lumbago, accentuation de signes mammaires, sensation de lourdeur des organes pelviens.

*En cas d'hystérectomie complète* : D'après Cotte l'emploi dans ce cas de la folliculine est irrationnel. D'après lui la folliculine est l'hormone de rut, elle provoque la congestion du tractus génital. Il n'y a donc pas de raison de l'utiliser si il n'y a pas d'utérus. Mais d'après Simonnet son action déborde largement le tractus génito-mammaire. Elle agit sur l'hypophyse et elle joue le rôle principal dans l'équilibre hypophyso-génital. La folliculine a une action inhibitrice sur la sécrétion antehypophysaire. La diminution progressive de la prolanurie chez les femmes soumises à un traitement intense par la folliculine fait penser à une action pituitaire qui s'oppose à la libération de l'hypophyse engendrée par la carence ovarienne. L'hypophyse étant le « chef d'orchestre » des glandes endocrines, par son intermédiaire elle agit sur les autres glandes endocrines.

D'après Kaufmann le traitement hormonal est un progrès considérable dans le traitement des troubles de la ménopause artificielle. On ne connaît pas d'autres médicaments qui, avec une pareille sûreté et en aussi peu de temps arrivent à rétablir l'état normal.

---

## Mode et techniques du traitement

L'opothérapie est délicate à manier. Ce n'est quelquefois qu'après de longs tâtonnements qu'on arrive à trouver la dose et la technique du traitement qui donne des résultats intéressants. La majorité des auteurs est d'accord sur le fait que les doses faibles sont inefficaces et des doses très grandes parfois de l'hormone folliculaire sont nécessaires.

D'après Kaufmann bien des insuccès en matière d'hormonothérapie sont attribuables à une posologie insuffisante.

Quelle est donc la valeur de l'extrait total de l'ovaire? D'après Simonnet l'extrait ovarien présente une valeur beaucoup plus grande que la folliculine, mais la difficulté de tirage et la quantité énorme qui doit être administrée pour provoquer un effet quelconque sont des obstacles infranchissables. Pour obtenir une petite quantité d'une substance œstrogène (identique à la dihydrofolliculine) il fallait traiter plus d'une tonne et demie d'ovaire.

L'avenir est donc à la folliculine. Il faut user de grandes doses, mais les doses trop grandes ou administrées pendant de trop longues périodes provoquent l'accentuation des troubles existants. La principale objection que l'on puisse formuler à l'usage des hautes doses de folliculine a été fournie par la découverte de l'action cancérigène des corps œstrogènes. Les travaux de Cook, Kenneway, Lacassagne ont mis en lumière la parenté chimique et physiologique qui unit les carbures carcinogénétiques au cholestérol, à la folliculine, aux

acides biliaires. Cette action est très faible. Mais une simple suspicion subsiste et elle commande la prudence. Avant d'instituer un traitement il faut faire un examen méticuleux. On ne néglige pas les signes qui peuvent témoigner d'une ébauche d'activité ovarienne (en cas de castration par les rayons X ou d'ovariectomie incomplète). On cherche les symptômes d'une affection d'autres organes endocriniens. Dans ce cas on peut combiner le traitement avec une autre thérapeutique hormonale. Il faut tenir compte de synergie et des antagonismes possibles pour les utiliser ou les éviter.

Le traitement doit être appliqué au moment opportun. Quand les signes de l'activité ovarienne manquent totalement il faut imiter les phases normales du cycle cataménial. Si l'utérus est conservé on peut combiner le traitement par la folliculine avec le traitement par le corps jaune. On administre d'abord la lutéine et puis la folliculine à dose croissante.

Les règles rétablies les symptômes fonctionnels et généraux s'améliorent.

Un facteur important est l'ancienneté de l'aménorrhée. Les résultats sont surtout appréciables dans les troubles postopératoires récents. Les meilleurs résultats sont obtenus quand le traitement est en quelque sorte préventif, immédiatement après l'opération. On évite souvent leur apparition.

Les injections peuvent donner des phénomènes d'intolérance : troubles nerveux et congestifs, il faut alors diminuer la dose. Il faut tâter la sensibilité du sujet pour trouver la dose minima utile.

C'est pourquoi il est utile de doser l'hormone dans le sang, soit dans l'urine pour s'assurer que les doses administrées ne dépassent pas le seuil d'utilisation de l'organisme.

A partir du moment où le rein laisse passer la folliculine administrée il est inutile d'augmenter la dose. L'inefficacité du traitement en ce cas est due à l'involution trop accentuée ou à l'influence d'une hormone inhibitrice.

### ***Aménorrhées consécutives à la radiothérapie***

L'application des rayons X ne permet pas d'obtenir à volonté et à coup sûr une destruction totale des formations folliculaires. Un certain nombre de petits follicules et d'ovocytes primaires ne sont pas touchés par l'irradiation même lorsqu'elle est intense. Le tissu ovarien reste en place, la destruction des follicules est plus ou moins accentuée, mais à un degré qu'il est impossible de connaître exactement ; les agents physiques, malgré qu'ils puissent être bien définis dans leurs applications, sont aveugles dans leur action.

Dans ces conditions l'application du traitement hormonal est délicat et plusieurs malades présentent des troubles sous l'influence de l'opothérapie intense. La thérapeutique dans ce cas doit tenir compte du taux de la folliculinémie et de la folliculinurie. Il faut chercher l'ébauche du cycle folliculonique, s'il y a des signes d'activité ovarienne cyclique (glaires cervicales) l'emploi de la folliculine s'impose à faible dose. Il doit commencer avec la période de maturation folliculaire 2 jours avant, 10 jours après. La recherche de glaires cervicales sera dans ce cas d'un appui précieux. Elle pourra en outre donner une indication sur l'efficacité du traitement.

Si au contraire toute ébauche de cycle fait défaut, on se trouve pratiquement ramené au cas de la castration chirurgicale complète.

## Formes, mode d'emploi et voies d'administration de la Folliculine

PAR LA VOIE BUCCALE : On administre *per os* la folliculine simple cristallisée distribuée par ampoules de 1.000 U. I. et la Dihydrofolliculine résultant de la réduction de la fonction cétone de la folliculine en fonction alcool secondaire. Cette forme est beaucoup plus active par voie buccale que la folliculine. Pratiquement elle donne *per os* les mêmes résultats que donnerait une même dose de folliculine injectée par voie intra-musculaire.

PAR LA VOIE INTRAMUSCULAIRE : Les solutions aqueuses sont trop rapidement éliminées, seules doivent être employées les injections de solutions huileuses. Ce sont des benzoates de folliculine et de dihydrofolliculine produits d'estérifications de la folliculine par l'acide benzoïque suivant une formule absolument définie.

Ces éthers ne se dissocient que lentement dans les tissus au fur et à mesure de leur saponification. Ils permettent de réaliser par deux injections à huit jours d'intervalle une imprégnation régulière et massive par la folliculine durant environ 2 semaines. Ces préparations de résorption lente réalisent une sorte de greffe chimique hormonale. Il faut renouveler le traitement chaque mois. En accord avec les résultats

de la Conférence sur la standardisation des hormones (Londres, juillet 1935) et avec les travaux de Kaufmann, Chaubard, Loeb de l'école allemande on est arrivé à la conclusion suivante :

Le *benzoate de dihydrofolliculine* (benzoate d'œstradiol) est la forme thérapeutique la plus active utilisée en injection. Il est très difficile de titrer cette substance par rapport à l'étalon de folliculine défini en 1932. La Commission a donc décidé de créer un étalon de benzoate de dihydrofolliculine auquel tous les échantillons devraient être dorénavant comparés.

L'unité internationale a été définie comme étant représentée par 1/10 de millième de mg. de cet étalon (1/10 de gamma) sans qu'il soit question de méthodes biologiques de standardisation. A partir de cette date le benzoate de dihydrofolliculine est devenu le principe actif de toutes les préparations injectables.

La *folliculine* contenant 1/10 de mg. de folliculine est titrée par rapport au benzoate de dihydrofolliculine, elle équivaut à 1/10 de mg. de benzoate de dihydrofolliculine = 1.000 U. I.

Le *benzoate de folliculine* est dosé à 1 mg. de benzoate de dihydrofolliculine = 10.000 U. I.

Le *benzoate de dihydrofolliculine* contient 1/5 mg. de cette substance = 50.000 U. I. 50.000 U. I. = 250.000 U. S.

En conclusion : lorsque la carence folliculinique est totale, quand elle se traduit par une aplasie génitale marquée et des troubles sévères, le benzoate de dihydrofolliculine est indiqué. D'après Kaufmann, Zoeser Williams, il faut injecter 2 fois par semaine

50.000 U. I.

Werner et Collier estiment à 2.800 U. R. la dose la plus faible suffisante pour obtenir un développement de l'endomètre chez la femme ovariectomisée, à raison de 100 unités tous les deux jours à 400 unités tous les jours. Proust, Moricaud et Palmer ont obtenu avec 300.000 U. I. le développement du vagin atrophie à la suite d'ovariectomie.

Siebke, Dodds et Robertson emploient 300 U. R. Dans ce cas on peut utiliser la voie buccale. En général on utilise la voie buccale pour les doses faibles contre les troubles légers, en traitement préventif ou pour consolider les résultats obtenus avec la forme injectable. On l'administre par périodes de 10 à 12 jours avec une interruption par un repos de la même durée.

Quand l'aplasie génitale est absente ou peu avancée, on utilise le benzoate de folliculine. L'ordre de grandeur de doses utiles est donc très variable suivant les cas.

Loewe préconise 100 à 200 U. S. par jour.

Fraenkel 1.000 U. S. en 10 jours.

Scheidt 5.000 à 10.000 U. S.

Schœller, Dohrn et Hohley 10.000 U. S. par voie sous-cutanée et 36.000 U. S. *per os*.

Houltain de 100 à 10.000 U. S.

Frank 15.000 U. S. en 3 doses tous les 2 jours pendant 7 semaines.

Dunn administre 30.000 U. R.

Loeser 300.000 U. S.

D'après Laroche l'apport nécessaire de folliculine se situe presque toujours entre 20.000 à 100.000 U. I., réparties en 2 à 4 injections mensuelles. Une décroissance progressive des doses est habituellement réalisable vers le 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> mois. Quelques semaines après la crise ménopausique achevée (la crise peut durer 18 à 20 mois même !) l'arrêt des injections peut dans les cas heureux être obtenu sans dommage. Les rechutes cèdent avec la reprise du traitement. Les doses employées à chaque piqûre varient de 5.000 à 50.000 U. I., les injections étant espacées de 10 à 20 jours. La disparition des bouffées de chaleur est le triomphe des injections de folliculine à haute dose, la pierre de touche de son action.

---

# OBSERVATIONS

## I

(Observation du Service du Pr. Guy LAROCHE.)

*Mme B..., âgée de 44 ans, hystérectomisée depuis 2 ans, vient pour des bouffées de chaleur très violentes, céphalée très spéciale à type gravatif, nervosisme, sommeil très léger.*

*On lui fait 10.000 U. I., 2 fois par semaine.*

*Résultats partiels, disparition des bouffées de chaleur, persistance du nervosisme.*

## II

*Mme N..., 46 ans, hystérectomisée depuis 2 ans, vient pour des bouffées de chaleur très violentes, céphalée, douleurs généralisées sans localisation articulaire.*

*Elle reçoit trois fois 50.000 U. I. de une à 3 semaines d'intervalle, puis 10.000 U. I. toutes les 3 semaines pendant 4 mois.*

*Résultats : Tous les troubles disparaissent 36 heures après l'injection et réapparaissent en général 18 jours après.*

### III

Mme C..., 38 ans, hystérectomisée à 30 ans, vient pour des bouffées de chaleur intenses, fréquentes, céphalée atroce,

bourdonnements des oreilles,

vertiges,

douleurs lombaires,

Elle reçoit au début 50.000 U. I. tous les 15 jours. Ces doses suffisent pour la maintenir en état parfait.

Les injections d'ovaire total substituées à la folliculine ne donnèrent aucun résultat.

Après 6 mois de traitement seulement, il a été possible d'espacer les injections et après 9 mois de diminuer les doses à 20.000 U. I.

### IV

(Service de la Maternité de M. le Prof. JEANNIN

Hôpital Saint-Antoine)

Mme Paulette F..., âgée de 32 ans, hystérectomisée il y a 6 ans. Vient pour des bouffées de chaleur,

lassitude,

nervosisme,

céphalée,

qui surviennent à la date présumée des règles. Elle a grossi de 10 kg.

Antécédents : n'a jamais été bien réglée, les règles étaient

*très peu abondantes, irrégulières, toujours avec un retard de 4 à 5 jours.*

*Traitement : elle reçoit 10.000 U. I. à 8 jours d'intervalle.*

*Résultats : amélioration, disparition des bouffées de chaleur, moins de céphalée, plus calme.*

## V

• (D'après le D<sup>r</sup> C. KAUFMANN)

*Mme A. P..., âgée de 35 ans, vient pour un prurit insupportable des organes génitaux externes. Les grandes et les petites lèvres présentaient des taches rouges et l'épithélium superficiel était en beaucoup d'endroits détruit par macération. A la face interne des petites lèvres on trouvait en grand nombre des ulcérations de la dimension d'une lentille. La malade déclare que le prurit était apparu après une opération, une ovariectomie double et jusqu'alors les règles étaient régulières.*

*En trois semaines on administre à cette femme 35 mg de benzoate de dihydrofolliculine et il survient une hémorragie. Pendant ce traitement le prurit avait complètement disparu sans que les organes génitaux externes aient présenté des modifications importantes. Au cours du moins suivant le traitement fut renouvelé de la même manière. Il survient une nouvelle hémorragie. Huit semaines après le début du traitement on constate que les organes génitaux externes étaient redevenus normaux. Cette femme était examinée régulièrement 2 ans et demie après. Il n'est jamais survenu de récidives. Les règles sont redevenues tout à fait régulières sans qu'il ait été procédé à d'autres traitements.*



## CONCLUSIONS

1° Nous avons envisagé l'utilisation de la folliculine dans l'une de ces principales indications : l'aménorrhée de castration, que celle-ci soit chirurgicale ou consécutive à la radiothérapie.

2° L'action de la folliculine dans les aménorrhées est loin de se limiter au tractus génital, par le mécanisme de régulation interhormonale elle met en jeu tout le système endocrinien.

3° Il est difficile de poser les règles strictes quant à la conduite du traitement et quant aux doses à appliquer. La sensibilité individuelle, les modalités de réponse du système endocrinien à l'appel de la folliculine peuvent seuls guider le praticien dans la posologie (dose minima utile) et la durée de la thérapeutique.

4° En principe les auteurs sont d'accord pour considérer que les doses fortes ont une action favorable, bien qu'il semble qu'au delà d'un certain taux ces doses perdent leur efficacité.

5° Les tests les plus sûrs permettant de guider la thérapeutique folliculinique sont représentés par l'estimation de la folliculinurie, car, à partir du moment où la folliculine administrée est éliminée par le rein, le seuil de la tolérance est franchi et les doses supérieures ne sauraient être acceptées par l'organisme en état probable de non réceptivité.

Vu : le Président de la thèse,  
M. TANON.

Vu : le Doyen,  
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris,  
M. ROUSSY.



## BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN. — Sex et sécrétions internes. Croissance des tissus en réponse à la folliculine et expériences associées. Les hormones sexuelles. Collog. intern. tenu au Collège de France du 10 au 19 juin 1937.
- APERT. — Eunuchisme dans le sexe féminin. Nouveau traité de médecine. Roger Widal, Tessier, T. 8, p. 394-399.
- BINET (A.). — La vie sexuelle de la femme. 2<sup>e</sup> éd., l'Expansion scientifique française, édit., Paris.
- BOUIN. — La ponte folliculaire et le corps jaune périodique. *Strasbourg méd.*, 1935.
- BRIERRE DE BOISMONT. — De la menstruation dans ses rapports physiologiques et pathologiques. Paris 1842.
- BROUHA ET SIMONNET. — Effets de l'injection d'extraits de liquide folliculaire chez les femelles impubères. *Compte rendu Soc. Biol.* 1925, T. 26.
- BROUHA. — Etude de la muqueuse utérine en rapport avec les hormones ovariennes.
- CASTILLO ET CALATRONI. — Cycle sexuel périodique de folliculine.
- COLLIN. — Les hormones. Collect. Sc. d'aujourd'hui, Paris 1938.
- CORNER. — Ovulation et menstruation chez les Macaques.
- COURRIER. — Les hormones sexuelles femelles. *Soc. de biol.*, mai 1931, T. 83.  
Les hormones ovariennes. *Ann. et Bull. de la Soc. roy. de méd.*, à Gand, 1935.

DODDS ET ROBERTSON. — Clinical experiments with œstrin.

LACORNE. — Contribution à l'étude des aménorrhées. Thèse de Bordeaux, 1931-1932.

KAUFMANN. — Die behandlung der Amenorrhée mit hohen dosen der Ovarial hormone. *Klin. Woch.* 1933, 12.

Echte Menstruation bei einer kastrierten Frau durch zufuhr von Ovarial hormonen.

LOESER. — La fonction hormonale de l'ovaire et la détermination des doses d'hormones ovariennes provoquant la menstruation. 3<sup>e</sup> Congr. franç. gyn. in *Rev. gyn. obst.*, 1934, 29, 731-734.

MARCEL (I.-E.). — Sommes-nous mieux armés aujourd'hui contre l'insuffisance ovarienne ? 3<sup>e</sup> Congr. franç. gyn. in *Rev. gyn. obst.*, 1935, 29, 770-775.

MARRASSINI (A.). ET LUCIANI (L.). — Effets de la castration sur l'hypophyse et sur d'autres organes glandulaires.

NETTER. — A propos du traitement hormonal des aménorrhées et hypoménorrhées. *C. R. gyn.*, 1935.

PREISSECKER. — Hormone ihrer Berichung zur frauen heilkunde wien. *Klin. Woch.*, 1935, 48, 1259-1262.

PROUST (R.), MORICARD (R.) ET PALMER (R.). — Effets de développement vaginal provoqué par injection de 30 mg de benzoate de folliculine dans un cas d'atrophie secondaire à l'hystérectomie totale. *Bull. chir.*, 1935, 61.

WERNER. — Effets de l'injection de l'hormone ovarien chez la femme castrée. *J. am. méd. Ass.*, 1933, 100, 633-640.

---

Nous remercions tout particulièrement les « Fichiers du Monde Médical » pour leurs précieux conseils.

Hommage et profonde gratitude.



